FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

N° 469

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre GRATIOT

Né le 27 septembre 1899 à Boulogne-sur- Seine.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE FRIEDREICH

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
MARCEL VIGNÉ
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927 — N° —

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre GRATIOT

Né le 27 septembre 1899 à Boulogne-sur-Seine.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE FRIEDREICH

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
MARCEL VIGNÉ
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1927

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

LE DOYEN.... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BIDET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté ***que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées*** *doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

En témoignage de vive affection.

MEIS AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur NOBECOURT

Professeur de Clinique des Maladies Infantiles

Médecin chef de l'Hôpital des Enfants Malades

En témoignage de ma profonde reconnaisance.

A MES MAITRES

DE L'ECOLE DE MEDECINE DE BESANÇON

Pour la part qu'ils prirent à la formation de mon esprit médical.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Bien que, depuis celui qui en communiqua les premières observations, on en ait relevé et décrit un nombre de cas suffisamment considérable pour que ce soit aujourd'hui une affection bien définie, la maladie de Friedreich est une maladie rare. On peut, cependant, être amené à la rencontrer en pratique. Il nous a dès lors paru intéressant, à la suite de l'observation que nous présentons ici, et qui fit l'objet d'une leçon de M. le Professeur Nobécourt, de décrire les symptômes de l'affection, en insistant sur ceux qui sont propres à la distinguer d'affections voisines. Nous y ajoutons un résumé de son anatomie pathologique, telle que l'ont fixée de récents travaux ; ces travaux, en effet, ont permis, d'une part, de mieux comprendre la symptomatologie, et d'autre part, apportent une contribution considérable à l'étude de l'étiologie de la maladie. C'est par l'exposé des connaissances actuelles sur la pathogénie et les causes de la maladie de Friedreich que nous terminerons.

I

HISTORIQUE

En 1861, au Congrès de Spire, Friedreich, professeur de clinique à Heidelberg, rapporta six cas, observés parmi les membres de deux familles seulement, d'une ataxie survenue à un âge peu avancé, et dont apparaissait ainsi l'allure héréditaire. Quelques années avant, en 1858-59, Duchenne de Boulogne avait décrit son ataxie locomotrice progressive, et c'est sous le nom d' « Ataxie héréditaire, forme particulière de la maladie de Duchenne », que Friedreich présenta ses observations. Si donc il distinguait bien les caractères spéciaux de la maladie à laquelle on devait donner son nom, il ne semble pas qu'il la considérât à ce moment comme une affection distincte.

En 1863, à la suite d'examens anatomiques et d'une autopsie faite avec Schultze, Friedreich publie un mémoire sur la « Dégénérescence atrophique des cordons postérieurs de la moelle », où il montre que les lésions de la maladie qu'il a observée sont diffé-

rentes de celles de l'ataxie. Cependant, pendant de longues années, beaucoup se refusent, comme Jaccoud, Erb, Moebius, Grasset, Strumpel, Carpentier, Gowers, Bourneville, à admettre l'existence propre de cette nouvelle affection. On persistait à penser qu'il s'agissait de tabès ou de sclérose en plaques décrite par Charcot et Vulpian en 1868, ou bien des deux maladies associées, et ce n'est que peu à peu qu'elle se sépare des autres maladies de la moelle. En 1876, Friedreich rapporte cinq nouvelles observations; il n'en avait pas été publié d'autres dans l'intervalle. Puis en 1878, Kahler et Pick, étudiant l'anatomie pathologique de certains de ces cas, montrent qu'il s'agit de sclérose combinée systématisée.

Charcot, dans ses leçons, considère la maladie de Friedreich comme une entité bien distincte de la sclérose en plaques et du tabès, et en 1884, pour la première fois en France, en présente un cas à la Salpêtrière. La même année, Brousse, de Montpellier, dans sa thèse, donne à la maladie le nom qu'elle a conservé depuis de « Maladie de Friedreich ».

Puis, en 1888, Soca, dans sa thèse, en fixa bien les caractères cliniques : caractère familial, troubles de la marche, titubation, incoordination des mouvements, abolition des réflexes, déformations trophiques (pied bot, scoliose), apparition de ces troubles dans l'enfance, généralement un peu avant la puberté.

L'anatomie est précisée par les travaux de Déje-

rine, Letulle, Vaquez, Auscher, Blocq, Marinesco, qui décrivent l'atrophie des cornes postérieures et des cellules de la colonne de Clark, des cordons postérieurs, des faisceaux pyramidaux croisés, cérébelleux directs, de Gowers, et plus rarement des faisceaux pyramidaux directs.

La maladie de Friedreich est désormais bien distincte du tabès et des scléroses combinées non systématisées de la moelle. Cependant, on devait chercher à l'individualiser encore davantage. En effet, il avait été publié des observations qui différaient par certains de leurs symptômes de la maladie de Friedreich telle que ce dernier l'avait décrite. Pierre Marie en 1893, réunissant ces cas, en fit une maladie distincte, l'hérédo-ataxie cérébelleuse, qui, bien qu'ayant des caractères communs avec la maladie de Freidreich, comme les troubles de mouvements et l'hérédité, s'opposait à elle sur d'autres points : exagération des réflexes, absence de troubles trophiques, troubles visuels, début souvent plus tardif. Au point de vue anatomo-pathologique, il releva comme signes distinctifs : une atrophie marquée du cervelet, sans sclérose, avec diminution des cellules de Purkinje, aucune altération microscopique de la moelle, un cerveau indemne. Mais, en même temps, l'auteur signalait l'existence de cas qui, tant au point de vue de la clinique que de l'anatomie pathologique, paraissaient participer à la fois de la maladie de Friedreich et de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, et Sénator, de Berlin, se basant

sur des faits cliniques, émettait l'hypothèse que dans la maladie de Friedreich la sclérose des cordons postérieurs ne serait que secondaire à une lésion initiale du cervelet : on pouvait, d'après cette conception, regarder l'hérédo-ataxie cérébelleuse comme une maladie de Friedreich arrêtée dans son évolution.

De nombreux cas publiés depuis par Raymond et Rose, Ballet et Faguet, Raymond et Lhermitte, Thomas et Roux, Switalski, Rigal, Ferrero, Lenoble et Aubineau, Max Vincent, Massalongo, Albert Ziveri, Menzel, Gotthard et Soderbergh, Ferrier et Chassin, Bauer et Gy, sembleraient venir à l'appui d'une théorie uniciste. Cependant des recherches anatomo-pathologiques faites depuis, particulièrement celles de Foix et Tretiakoff, communiquées à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le 30 juillet 1920, sont très affirmatives dans un sens opposé. Ces deux auteurs, constatant que les lésions constantes et principales de la maladie de Friedreich siègent dans la moelle, n'admettent pas l'opinion de Senator ; ils considèrent que l'altération des faisceaux cérébelleux ascendants par son aspect est bien primitive et qu'elle retentit secondaire sur le développement normal du cervelet en le privant des excitations périphériques normales. Il semble donc bien que si l'hérédo-ataxie cérébelleuse et la maladie de Friedreich sont deux maladies héréditaires qui se ressemblent par certains points, elles diffèrent suffisamment par d'autres, tant cliniques qu'anatomi-

ques, pour que l'on puisse adopter la doctrine dualiste soutenue par MM. Brissaud et Pierre Marie, et les considérer comme deux affections distinctes.

La malade dont nous reproduisons l'observation ci-après, présente une maladie de Friedreich dont la symptomatologie est tout à fait typique, et dans les considérations cliniques qui suivent, nous signalerons ce qui semble s'opposer dans les deux affections. L'intérêt de cette différenciation est d'ailleurs plus théorique que pratique pour le moment, le pronostic restant le même dans les deux cas.

II

Germaine Parrot, entrée à l'hôpital des Enfants-Malades, le 14 février 1927, à l'âge de treize ans et demi.

Est amenée pour faiblesse des deux jambes, qui entraîne une grande gêne de la marche. Il y a environ deux ans que l'enfant s'est aperçue de ce trouble ; suivant son expression, « elle portait mal ses jambes ». Elle devait lever une jambe, se pencher du côté opposé et marcher avec les jambes un peu écartées. Cet inconvénient au début était fort peu accusé et elle pouvait encore au besoin courir. Depuis un an, elle éprouvait une grande difficulté pour s'accroupir ; ses jambes alors tremblaient et il lui arrivait de tomber à cette occasion. A la même époque, à l'école, elle s'est aperçue que son bras se fatiguait quand elle écrivait et qu'elle tremblait.

Il y a trois mois, tous ces troubles se sont aggravés ; la marche, notamment, est devenue très difficile, et nécessite l'aide d'une autre personne. Les parents de la malade signalent deux chutes successives faites il y a trois ans, l'une d'un arbre, l'autre d'une charrette, et ayant porté l'une et l'autre sur la région lombaire.

Antécédents. — L'enfant est née à terme, accouchement normal ; un peu chétive à la naissance, nourrie dans de bonnes conditions. Jamais de troubles digestifs ou nerveux de la première enfance.

Coqueluche à deux ans et demi.

En somme, bien portante à tous les points de vue jusqu'à l'apparition des symptômes qui ont amené son entrée à l'hôpital.

Dans la famille, on ne trouve aucune affection nerveuse.

La mère est morte d'un ictus. Le père est éthylique. Le grand-père maternel aurait contracté la syphilis lors de son service militaire.

Une sœur de 17 ans est bien portante ; un frère de 15 ans également.

A son entrée, l'enfant, âgée de 13 ans et demi, se présente avec un poids de 41 kilos 650, et une taille de 1 mètre 49. Le développement général est bon, il n'y a pas de malformation. Le développement pubertaire est accusé : poils aux aisselles et dans la région pubienne, seins formés, réglée depuis le 10 juillet 1926. Aucun stigmate de maladie carentielle; aucun stigmate d'hérédo-syphilis.

EXAMEN NEUROLOGIQUE GÉNÉRAL

I. — *Etude de la mobilité*

a) Mouvements coordonnés.

Station debout : très difficile ; il y a une véritable instabilité qui nécessite des mouvements com-

pensateurs multiples. L'occlusion des yeux exagère encore les troubles. (Signe de Romberg +).

Marche : très difficile. On est obligé d'aider l'enfant. Elle est fonction d'une série de troubles : 1° tendance au steppage : l'enfant relève exagérément la cuisse, puis la laisse tomber lourdement, le pied touchant le sol d'abord par sa pointe, puis par sa plante ; 2° tendance à la titubation et à la perte de l'équilibre. La marche en ligne droite est impossible, les jambes sont écartées pour élargir le polygone de sustentation, les bras s'agitent de façon désordonnée pour compenser la perte de l'équilibre.

b) Mouvements articulés.

1°) Du côté des membres supérieurs : si l'on dit à la malade de toucher avec son talon son genou du côté opposé, elle plane avant de pouvoir le faire, elle est obligée de décomposer les mouvements.

2°) Du côté des membres supérieurs : si l'on dit à l'enfant de toucher le bout de son nez, l'index hésite avant de toucher le bout du nez.

La préhension d'un objet augmente ces troubles, montre le *tremblement intentionnel*, et enfin l'adiadococinésie, surtout marquée à gauche.

Pas de mouvements athétochoréiques nets.

c) Mouvements segmentaires passifs.

La mobilité passive se fait sans aucune difficulté; aucune raideur, aucune contracture. On constate

même une certaine hypotonie : 1° les mouvements ont une course plus grande que normalement ; l'avant-bras peut se fléchir à angle aigu sur le bras; 2° l'épreuve du ballottement est très nette ; 3° l'épreuve de Holms est positive.

d) Mouvements segmentaires actifs.

La force segmentaire est partout normale, sauf au niveau des membres inférieurs où la flexion normale des pieds et leur abduction est diminuée (loge antéro externe). Aucune lenteur à la contracture ou à la décontracture.

II. — *Etude de la réflectivité*

Réflexes tendineux : ils sont tous abolis (achillien, rotulien, radial, tricipital, etc.).

Réflexes cutanés : ils sont faibles, mais ils existent. Le signe de Babinsky, peu net à droite, semble exister à gauche.

La manœuvre de Goudon est négative, mais le Scheffer donne une extension nette à droite. Pas de signe de Mendel-Betcherew, pas de réflexes de défense.

III. — *Syncinésies*

Aucune syncinésie controlatérale similaire. Réflexe controlatéral patellaire absent.

Aucune syncinésie homolatérale ; pas de flexion combinée de la cuisse et du tronc.

IV. — *Etude de la sensibilité*

a) *Objective.* — 1° Sensibilité superficielle : tactile, normale au pinceau, à l'aiguille et au compas ; — thermique, normale ; — douloureuse, normale. — 2° Sensibilité profonde : le sens des attitudes est normal, ainsi que la sensibilité à la pression et la sensibilité osseuse au diapason ; par contre, l'appréciation des poids est un peu troublée, même pour des poids de différence assez forte. La stéréognosie est absolument normale.

b) *Subjective.* — Actuellement, pas de douleurs, mais, depuis le début de son affection, l'enfant a souvent ressenti des douleurs en coup de fouet, apparaissant dans les deux jambes, sur le trajet du sciatique, spontanément la nuit, ou lors de la marche, et pouvant alors être assez violentes pour la faire tomber. Quelquefois aussi, douleurs en ceinture très violentes durant un quart d'heure environ.

V. — *Troubles trophiques*

1° Tendance au pied bot. Le pied est en equinisme, avec léger varus ; la voûte plantaire est très creusée ; l'avant-pied semble élargi et raccourci ; le gros orteil est en baïonnette (première phalange en hyperextension et deuxième en hyperflexion) ; mais il n'y a pas encore de rétraction tendineuse nette. — 2° Pas de scoliose ni d'autres troubles trophiques.

VI. — *Troubles vasomoteurs*

1° Crises d'acroasphyxie des membres inférieurs. Brusquement, pour une cause minime, la jambe et le pied se cyanosent, deviennent froids, puis, quand on réchauffe les pieds, tout s'efface petit à petit.

2° Pas de maux perforants.

VII. — *Appareils spéciaux*

1° *Parole.* — Parole traînante, légèrement éteinte, difficile, et cela, au dire de la malade, depuis le début de la maladie seulement ; mais pas de dysarthrie vraie, pas de parole scandée ni tremblante. La langue présente un tremblement fibrillaire.

Pas de nystagmus du voile du palais.

2° *Ecriture.* — Difficile, irrégulière, avec traits brusques et démesurés.

3° *Œil.* — Réflexes normaux. Vision normale. Fond de l'œil normal. Appareil oculomoteur : ptosis congénital de la paupière droite, oscillations nystagniformes horizontales dans les mouvements latéraux.

4° *Oreilles.* — Normales.

5° *Sphincters.* — Normaux.

6° *Etat mental.* — Normal. L'enfant suivait bien sa classe.

Recherches spéciales

Ponction lombaire : cytologie normale. Albumine, 0 gr. 20 ; urée, 0 gr. 18.

W. H7. Hecht : légèrement positif.

EN RÉSUMÉ :

Il semble que l'on puisse interpréter ainsi les troubles observés :

1° Troubles du système cérébelleux avec tremblement intentionnel, nystagmus, trémulation de la langue. Hypotonie musculaire. Adiodococinésie, troubles de l'équilibre de marche ébrieuse.

2° Troubles du système sensitif profond avec : abolition des réflexes tendineux sans qu'il y ait atteinte du neurone périphérique ; signe de Romberg ; altération légère de la paresthésie.

3° Troubles du système pyramidal avec le signe de Babinsky, signe de Scheffer surtout net à droite.

Il faut opposer à ces troubles l'intégrité de l'intelligence, l'absence des troubles des réactions électriques, enfin une parole spéciale et un pied bot spécial.

III

DESCRIPTION CLINIQUE

La maladie de Friedreich, encore appelée sclérose des cordons postérieurs, ataxie héréditaire, ataxie familiale, sclérose combinée de la moelle, apparaît comme une entité morbide bien caractéristique. Elle consiste en une incoordination motrice, qui débute par de la faiblesse des membres inférieurs, à laquelle succède une marche spéciale tenant le milieu entre la démarche tabétique et la démarche cérébelleuse, et qui aboutit à une impotence absolue. Ces troubles s'accompagnent d'une déformation spéciale du pied. Aux membres supérieurs, le processus plus tardif et plus lent à se produire, est à peu près le même. On constate en outre des troubles de la parole, du nystagmus, des mouvements spontanés, l'abolition des réflexes tendineux. Mais il y a peu de troubles de la sensibilité, les organes des sens et les sphincters demeurent sans être touchés dans la majorité des cas. Cette maladie survient presque toujours chez des enfants,

dure très longtemps, s'arrête parfois dans son évolution, mais ne guérit jamais ; une maladie intercurrente y met fin le plus souvent.

Troubles des mouvements. — Ce sont eux qui dominent la maladie. Ils constituent une ataxie, mais moins pure que celle du tabès, car la paralysie vraie peut ici s'associer à un faible degré à l'ataxie. Ils se manifestent à la fois dans la marche et dans la station debout et assise.

Dans la station debout, le malade se tient les jambes écartées, pour élargir son polygone de sustentation ; malgré quoi il oscille. Pour remédier aux pertes d'équilibre qui en résultent, il se déplace continuellement : c'est l'ataxie statique de Friedreich. Parfois un mouvement inopportun amène la chute. Cet état, lorsqu'il devient très marqué, oblige le patient à garder le lit.

Si l'on cherche le signe de Romberg, on constate qu'il existe le plus souvent, contrairement à ce que pensait Friedreich.

Dans la station assise, la tête et le tronc du malade sont souvent le siège de mouvements lents d'oscillation, survenant par crises.

La démarche est celle d'un ataxique, mais avec une moindre violence et une moindre brusquerie, et avec des déviations latérales. C'est une démarche tabéto-cérébelleuse. On voit, en analysant cette démarche, qu'il s'agit non seulement d'une ataxie, mais d'une ataxie sans force, avec parésie, et

d'après Soca, cette parésie serait une des causes productrices du pied-bot, très caractéristique de la maladie de Friedreich.

Dans la position horizontale, si l'on demande au malade d'exécuter certains mouvements (talon sur le genou du côté opposé), on constate des erreurs sur l'étendue, sur la direction, sur la vitesse, sur l'énergie, surtout si le malade a les yeux fermés.

Aux membres supérieurs, on constate des désordres analogues. L'écriture peut être troublée assez précocement, mais elle peut, dans certains cas, rester très lisible, alors que des mouvements moins délicats sont très troublés.

D'après Soca, il n'existerait pas de tremblement vrai dans la maladie de Friedreich. Il s'agirait seulement de troubles ataxiques, car les mouvements involontaires constatés ont une étendue et une vitesse variables. Pratiquement, on peut considérer qu'il existe au moins un tremblement intentionnel (qui se produit, par exemple, dès que la main veut saisir un objet).

La *force musculaire* serait, d'après Soca, presque toujours diminuée. Sur les soixante-huit cas qu'il a observés à ce sujet, il en était ainsi de trente-six. Pour les autres où il ne l'a pas constaté, il s'agissait de cas récents. Cette perte de force est surtout marquée aux membres inférieurs ; elle a pour effet de rendre l'ataxie moins brusque. Elle s'installe très lentement et progressivement, et constitue la forme

ultime de la maladie ; elle n'est ni brusque ni transitoire comme celle que l'on peut voir dans le tabès. D'après Soca, elle est fonction des lésions des faisceaux pyramidaux : « toutes les fois qu'à la lésion des cordons latéraux s'ajoutent les lésions des cordons postérieurs, les phénomènes spasmodiques disparaissent ou ne se présentent pas ». (Loi de Westphal).

On rencontre également de l'hypotonie musculaire (Sureau).

Mouvements spontanés. — Fréquemment il existe des mouvements involontaires. Le malade remue constamment : oscillations de la tête et du tronc, véritables mouvements de salutation, « véritable nystagmus de la face » (Soca), tremblement fibrillaire de la langue et dans les membres, mouvements semblables aux mouvements athétosiques, parfois même choréiformes. Ils peuvent s'arrêter sous l'influence de la volonté, mais les mouvements volontaires et les émotions les exagèrent. Charcot avait donné le nom d'*instabilité choréiforme* à cette mobilité incessante.

Troubles de la parole. — Ils constituent un symptôme d'une grande valeur, car ils ne manquent presque jamais. Sur soixante-sept malades, Soca les a trouvés cinquante-neuf fois. La parole n'est pas explosive et scandée comme dans la sclérose en plaques, elle est lente, traînante, hésitante ; il semble que la langue ait peine à se mouvoir, et le

débit est inégal, avec parfois de la difficulté à prononcer certaines lettres ou certains mots.

Il n'y a pas en général de troubles de la mastication et de la déglutition.

Pied-Bot. — Soca le signale dans la moitié de ses observations ; il n'avait pas été signalé par Friedreich, et c'est Charcot qui l'a décrit le premier. Il se produit assez rapidement et c'est un symptôme très caractéristique de la maladie de Friedreich. Les pieds sont raccourcis dans le sens antéro-postérieur, et la partie antérieure semble élargie ; la voûte plantaire a une concavité exagérée, tandis que le dos est très saillant (pied creux), avec équinisme assez marqué. En outre, la première phalange des orteils est en hyper-extension, tandis que les autres sont en flexion, formant une véritable griffe ; cela est surtout marqué pour le premier orteil (orteil en baïonnette). Si l'on imprime aux articulations, la tibio-tarsienne en particulier, des mouvements passifs, on en constate le relâchement ; le pied est ballant. Dans les mouvements actifs, au contraire, surtout dans la station debout, la déformation disparaît presque complètement. Lorsque le malade cherche à relever ses orteils, il se produit une extension volontaire athétosique, particulièrement du gros orteil.

Il semble que l'on puisse expliquer le pied-bot par un mélange d'hypotonie et de contracture. Il diffère du pied-bot tabétique avec ses lésions osseuses

et articulaires, mais peut se rapprocher de celui de Joffroy, d'origine mécanique et paralytique chez des sujets qui gardent le lit.

Plus rarement on a décrit une déformation analogue de la main (Cestan et Siccard, Menaut).

Déviation de la colonne vertébrale. — La déviation rachidienne est un phénomène tardif, qui apparaît généralement dix, quinze ou vingt ans après le début de la maladie. Elle semble exister dans plus de la moitié des cas (Soca), et se présente le plus souvent comme une scoliose, ou une lordose associée à une scoliose.

Troubles de la sensibilité. — D'après Soca, ils seraient assez fréquents, mais souvent méconnus, parce que le malade ne s'en plaint pas. Depuis Soca, ils ont été décrits par d'autres auteurs, Raymond, Egger, Strumpell, Oppenheim, Gianelli et Lévi, Noicé, Jumentia et Chenet.

Les douleurs sont rarement fulgurantes, et dans ce cas, ne durent pas comme celles du tabès ; ce sont, le plus souvent, des douleurs vagues, des fourmillements et des picotements dans les membres inférieurs.

Lorsque des douleurs n'apparaissent pas spontanément, on peut cependant les découvrir par l'exploration ; quelquefois au contraire, on trouve une diminution de la sensibilité ; c'est alors un symptôme tardif et peu marqué, souvent limité à l'un des modes de sensibilité (tactile, douloureuse

ou thermique) ; parfois, il y a simplement retard de la sensibilité ; l'étendue et la répartition des zones troublées sont tout à fait irrégulières et variables.

Il est très rare de trouver ces troubles aux membres supérieurs.

Quant au sens musculaire, il est en général conservé ; le malade connaît bien la position de ses membres, et se rend compte des mouvements passifs qu'on leur imprime.

Troubles des réflexes.

a) *Reflexes tendineux.* — On peut admettre comme règle générale que les réflexes rotuliens sont abolis dans la maladie de Friedreich. Lorsqu'ils existent, ils sont diminués ou asymétriques. Il semble bien que les cas publiés où il y avait de l'exagération des réflexes, appartenaient à l'hérédo-ataxie cérébelleuse ou à une autre affection. Cependant, d'après Soca, il est possible, quoique très rare, de rencontrer la conservation des réflexes dans la maladie de Friedreich.

La disparition des réflexes patellaires est un phénomène précoce, car on la constate toujours dès le premier examen du malade. On la trouve souvent, en l'absence de tout autre symptôme, lorsqu'on examine les membres en apparence indemnes d'une famille où il existe des cas de maladie de Friedreich.

b) *Réflexes cutanés.* — Ils ont été étudiés assez

récemment. André Thomas a montré que tandis que les réflexes tendineux étaient abolis, ils étaient vifs. Puis, les travaux de Babinski, Vincent et Jarkowski, les cas de Pierre Marie et Thiers, de Roussy et Lamaze ont montré l'intensité des réflexes de défense, quel que soit le point de départ de l'excitation.

Le signe de Babinski existe le plus souvent.

Troubles oculaires. — Ils s'opposent très nettement à ceux du tabès. En effet, tandis que dans cette affection, les troubles dominants sont des paralysies oculaires, entraînant le ptosis, le strabisme, les diplopies, etc., dans la maladie de Friedreich elles sont très rares, et font place à une ataxie statique ou motrice du globe oculaire : le nystagmus.

Le nystagmus est très fréquent : trente-cinq fois sur cinquante d'après Soca ; le moment de son apparition est très variable ; ce peut être à une période avancée de la maladie. Il peut exister d'une façon permanente, mais ne se produit le plus souvent que lorsque l'œil fixe un objet ou se déplace horizontalement. Le nystagmus horizontal est le plus habituel, et consiste en secousses qui se produisent par séries de quatre ou cinq, et dont la vitesse et l'amplitude varient suivant les malades et suivant les périodes chez le même sujet.

Les réflexes pupillaires sont en général conservés, ce qui oppose cette maladie au tabès et à l'hérédo-ataxie cérébelleuse. De même l'acuité visuelle

est intacte, l'examen du fond de l'œil ne montre rien d'anormal. Cependant de rares cas d'atrophie optique ont été signalés (Cohn, Taylor, Breton et Painblan).

Troubles divers. — Les troubles urinaires sont très rares, et c'est encore un fait qui distingue la maladie de Friedreich du tabès où ils sont très fréquents.

D'après Soca, les fonctions génitales sont conservées, mais nombre d'auteurs les considèrent comme supprimées. En tous cas, soit du fait d'une diminution de la puissance génitale, soit du fait de l'impotence fonctionnelle survenant de bonne heure, puisque la maladie atteint les sujets jeunes, la procréation est moindre que dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse qui débute plus tardivement.

Soca a signalé assez fréquemment des vertiges. On a décrit aussi des céphalées à type migraineux.

L'intelligence est en général conservée et contraste avec l'aspect hébété du sujet, dû à l'immobilité du visage et aux troubles de la parole, au regard vague et au rire explosif.

Parfois, chez certains malades, on observe ces crises de fou rire interminable (Claude). Cependant le développement de l'intelligence est parfois retardé, et on a signalé assez fréquemment la coexistence d'une débilité mentale congénitale (Long, Dupré). On a parfois décrit des troubles psychiques plus graves, crises maniaques ou mélancoliques,

délire de persécution, même un affaiblissement intellectuel qui peut simuler la paralysie générale : mais aucun n'est caractéristique de la maladie.

c) *L'examen du liquide céphalo-rachidien* a donné des résultats variables. Dans quatre cas examinés, Pierre Marie et Thiers ont trouvé trois fois l'absence de lymphocytose, et une fois une lymphocytose très légère. Bauer et Gy, Leenhardt, Barjon et Cade ont constaté la lymphocytose ; Barré et Metzger ne l'ont pas trouvée dans les cas qu'ils ont rapportés.

d) *La réaction de Wassermann* a été positive dans un cas d'André Thomas. Dans les quatre cas de Pierre Marie et Thiers, elle était négative, ainsi que dans le cas de Lambrior.

Pierre Marie et Thiers, Lambrior, Barré et Metzger, André Thomas ont signalé des réactions labyrinthiques facilement épuisables.

On a encore observé, au cours de la maladie de Friedreich, des troubles vaso-moteurs et trophiques : refroidissement des membres, œdème, cyanose, etc., ils n'ont rien de particulier à cette affection, non plus que des troubles des appareils digestifs, respiratoires ou circulatoires parfois signalés.

Evolution de la maladie. — Il n'y a pas au début de troubles pré-ataxiques, et la maladie se révèle d'emblée par des troubles moteurs qui vont augmenter progressivement, jusqu'à ce que le malade

ne puisse plus marcher du tout. On peut donc distinguer une période ataxique, puis une période d'impotence fonctionnelle.

Cependant, sans qu'on puisse parler de symptômes pré-ataxiques, le fait qu'un enfant marchera avec une grande difficulté et tardivement, courra avec peine ou parlera mal, devra faire penser à la possibilité de cette affection. A cette période où l'ataxie n'est pas encore confirmée, on trouvera, si on en fait la recherche, que les réflexes sont abolis.

L'ataxie une fois apparue, met en moyenne quatre ou cinq ans pour s'établir complètement et réaliser le tableau clinique caractéristique ; parfois cette durée peut n'être que de deux ou trois ans ou, dans d'autres cas au contraire, être beaucoup plus longue (quinze, vingt ans). Après quoi, il faut encore un grand nombre d'années pour que le malade arrive à l'impotence fonctionnelle complète des membres inférieurs, huit à neuf ans, en moyenne, d'après Soca, et cette période d'impotence peut elle-même être très longue. La durée totale est considérable : on cite assez fréquemment dans les observations des chiffres de vingt, trente, quarante ans. Mais si l'évolution de la maladie est très lente, avec parfois des périodes de dix à douze ans sans aggravation, elle ne guérit ni ne rétrocède, par contre, jamais. Les malades meurent, généralement, d'une maladie intercurrente ; ils deviennent, en effet, assez vite grabataires, et sont particulièrement exposés aux infections, la tuberculose notamment.

Suivant la prédominance de certains symptômes, Soca a décrit trois formes de la maladie de Friedreich : *a*) la forme ataxique, qui est la forme typique ; *b*) la forme paralytique, où la paralysie semble prendre le pas sur l'ataxie ; *c*) des formes avec contractures. Ces dernières formes paraissent rares. Dans sa thèse de Montpellier, Campionnet en a récemment rapporté deux cas ; Souques et Pasteur-Vallery-Radot, Noica en ont également cité. Les contractures sont en général partielles, et jamais assez étendues pour effacer l'ataxie ; *d*) enfin des formes avec atrophie ou dystrophie musculaire à type myopathique ont été signalés par quelques-uns (Hoffmann, Jastrowitz, Déjerine, Sachs, Baumlein, Jendrassik, Gillarducci).

IV

DIAGNOSTIC

Après avoir énuméré et décrit les symptômes de la maladie de Friedreich, il nous reste à opposer cette affection à d'autres affections du système nerveux qui, par certains symptômes communs, s'en rapprochent et peuvent encore prêter à confusion avec elle, en soulignant les autres signes différents qui permettent de bien l'individualiser.

Il faut tout d'abord différencier la maladie du *Tabès ;* on peut voir, en se rapportant à la description clinique que :

1° La maladie de Friedreich est une maladie de l'enfance ou de l'adolescence, alors que le tabès est beaucoup plus tardif.

2° L'ataxie de la maladie de Friedreich s'accompagne souvent de parésie, et d'autre part la démarche est tabéto-cérébelleuse.

3° Il existe dans la maladie de Friedreich des

mouvements spontanés, souvent choréiformes, qui font défaut dans le tabès.

4° Le pied-bot, trait caractéristique de la maladie de Friedreich, diffère nettement des malformations tabétiques du pied.

5° On observe dans la maladie de Friedreich des troubles de la parole qui n'existent pas dans le tabès.

6° Les troubles oculaires consistent uniquement dans le nystagmus, sans paralysies oculaires, avec intégrité de l'acuité visuelle et des réactions pupillaires.

7° Il n'existe pas, dans la maladie de Friedreich, de troubles de la sensibilité marqués, de douleurs fulgurantes comparables à ce que l'on trouve chez les tabétiques.

8° Il n'existe pas de troubles urinaires dans la maladie de Friedreich.

9° Enfin, on peut constater dans la maladie de Friedreich l'existence d'une scoliose qu'on ne trouve pas dans le tabès.

Il existe une forme de tabès, que l'on appelle *tabès combiné*, ou *sclérose combinée tabétique*, dans laquelle, à l'abolition des réflexes tendineux vient s'associer un phénomène de Babinski, qui témoigne d'une lésion pyramidale. Cette sclérose combinée ne diffère du tabès que par l'existence du

signe des orteils, et s'accompagne de tous les autres symptômes du tabès qui manquent dans la maladie de Friedreich. Cependant, elle débute en général plus tard ; la démarche est plus cérébelleuse, quoiqu'elle puisse se faire avec une parésie assez marquée et en particulier avec un traînement des jambes. Comme dans la maladie de Friedreich il y a des mouvements spontanés, mais la caractéristique est l'état spasmodique des membres inférieurs, avec exagération des réflexes tendineux, qui sont abolis dans la maladie de Friedreich.

Pour ce qui est de la *sclérose en plaques*, son début est plus tardif ; elle s'accompagne d'un état spasmodique très accusé, de tremblement intentionnel, de troubles oculaires. Sa marche, enfin, est progressive et plus rapide.

La *paraplégie spasmodique familiale* s'accompagne de phénomènes spasmodiques sans troubles cérébelleux.

La *névrite hypertrophique familiale* diffère par l'hypertrophie des troncs nerveux, l'atrophie musculaire, les troubles de la sensibilité, le degré moindre de l'ataxie, le signe d'Argyll, quoique de nombreux autres symptômes lui soient communs avec la maladie de Friedreich : maladie de l'enfance, abolition des réflexes, déformations du pied du rachis, nystagmus, troubles de la parole.

Malgré l'existence fréquente de mouvements choréiformes dans la maladie de Friedreich, il sera facile de distinguer cette maladie des différentes chorées.

Enfin, on peut rencontrer des affections cérébrales ou cérébro-spinales familiales rares, ou atypiques (c'est-à-dire dont on ne connaît qu'un petit nombre de cas), qui peuvent se rapprocher de la maladie de Friedreich, mais qui pourtant s'en distinguent par certains signes.

V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dès 1863, Friedreich avait bien montré que les lésions de la maladie qu'il décrivait étaient différentes de celles du tabès. Puis Schultze révéla l'atrophie des cordons postérieurs et de la partie postérieure des cordons latéraux. Kahler et Pick en 1878, montrèrent qu'il s'agissait de sclérose combinée rigoureusement systématisée des cordons de Goll et de Burdach, et des faisceaux pyramidaux croisés cérébelleux. Par la suite, un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels Déjerine et Letulle, Clarke, Lissauer, Gowers, Vincelet, Marinesco, Tretiakoff, Oberthur, André Thomas et Durupt, précisèrent cette anatomie de la maladie de Friedreich.

Les lésions siègent dans la substance blanche, surtout dans la région dorsale, et leur intensité diminue à mesure que l'on passe des cordons postérieurs aux faisceaux pyramidaux, puis à ceux de Flechsig et à ceux de Gowers. Elles apparaissent comme *une sclérose combinée d'origine névrogli-*

que, sont constantes et caractéristiques de l'affection. Il s'agit d'une atrophie simple et progressive, différente des lésions du tabès, où la sclérose dépend de la méningite postérieure de la moelle, différente des scléroses combinées syphilitiques, différente enfin de la dégénérescence cérébelleuse intramédullaire, et de l'hérédoataxie cérébelleuse de Pierre Marie.

On trouve aussi des lésions de la substance grise, des cellules et des fibres surtout, et des lésions des cornes postérieures et des colonnes de Clarke. Les cellules des ganglions spinaux sont également touchées, mais moins que dans le tabès. D'après Marinesco et Tretiakoff, l'altération est cellulipète.

Ces lésions se constituent lentement et progressivement ; il s'agit d'une atrophie résultant d'un trouble du développement, et d'après Marinesco et Trétiakoff, c'est aux altérations du neurone centripète et des fibres des faisceaux ascendants de la moelle que ce trouble serait dû.

Les lésions du cervelet sont consécutives à celles de la moelle. Cependant Winckelmann et Eckel citent (dans *Archives of Neurology and Psychiatry* de 1925) un cas de maladie de Friedreich typique, avec une atrophie cérébelleuse qu'ils considèrent comme primitive, et les dégénérations médullaires comme secondaires. D'où ils concluent qu'il n'y a pas lieu de faire de distinction entre la maladie de Friedreich et l'hérédoataxie cérébel-

leuse, opinion qui va à l'encontre des conclusions que l'on peut tirer de la plupart des faits constatés.

Pour ce qui est des rapports entre les lésions et les symptômes constatés, la sclérose du faisceau pyramidal est lié pour Vincelet au degré de motricité, tandis que l'atrophie des cornes antérieures l'est à l'atrophie musculaire.

Quant à la pathogénie de ces lésions, elle reste très discutée. Quelques lésions inflammatoires constatées au niveau des écorces cérébrale et cérébelleuse, ont soulevé l'hypothèse de l'origine toxique de la maladie (hypothèse déjà émise en clinique). De même la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, constatée par Pierre Marie et Thiers, par Barjon et Cade. Tedeschi a soutenu même que la maladie de Friedreich était d'origine tuberculeuse.

Cependant ces hypothèses semblent être infirmées par les travaux de Marinesco et Tretiakoff, qui ont montré qu'il s'agit d'altérations primitives dues à un défaut d'organisation chimique de la myéline et du cylindraxe dans certains systèmes de fibres, que l'on peut par conséquent considérer comme des troubles endogènes. Au cours du chapitre suivant, consacré à l'étiologie de la maladie, nous reviendrons sur les conclusions tirées des recherches anatomiques, lorsque la clinique aura besoin de les utiliser pour essayer de préciser les causes de la maladie de Friedreich.

VI

ETIOLOGIE

La maladie de Friedreich est une maladie de l'enfance et de l'adolescence, de l'enfance surtout. Soca note que sur 78 cas observés, elle est survenue 38 fois avant dix ans, et dans les deux tiers des cas, avant 14 ans. Elle débute le plus souvent avant la puberté ou à ce moment. On l'a même vu survenir dans la première enfance, et se révéler lorsque l'enfant commençait à marcher. Cependant on peut rencontrer des cas tardifs (18 à 25 ans). Bonnus a fait une thèse (Paris 1898), sur treize cas tardifs de la maladie de Friedreich.

Le sexe ne paraît pas avoir une grande influence. Friedreich pensait que l'affection était plus fréquente chez les filles ; Soca admet le contraire : il semble que le nombre des garçons atteints soit supérieur à celui des filles.

Mais la condition la plus importante de son développement chez l'enfant, semble être une hérédité qui fait que généralement plusieurs frères et

sœurs sont atteints dans la même famille. La maladie de Friedreich rentre dans le groupe des maladies familiales et héréditaires. Si elle apparaît plus exactement familiale qu'héréditaire, cela tient au fait que la maladie débute de bonne heure, et qu'au moment où ils pourraient faire souche, les malades sont dans un état d'impotence fonctionnel avancé. Cependant ce caractère peut faire défaut. On cite encore bien souvent des cas isolés : Soca en a trouvé onze sur 78 malades observés ; Babonneix, Roederer, et plus récemment Barré et Metzger ont publié des cas solitaires ; l'observation que nous citons en est un exemple, mais cela peut se voir dans toutes les maladies familiales, et nous verrons d'autre part comment on peut essayer d'interpréter et d'expliquer les cas anormaux à ce point de vue.

Soca, qui admet que dans une famille la plupart des membres sont atteints, et que la forme de la maladie, l'aspect clinique y sont identiques, au sujet du moment où apparaît la maladie, formule la loi suivante : « *La maladie de Friedreich chez les membres d'une même famille, débute au même âge, à deux ou trois ans près.* » Cette loi, qui est le plus souvent vérifiée, affirme encore le caractère héréditaire, endogène, de la maladie, sa grande indépendance vis-à-vis des influences extérieures, et elle est très importante pour le pronostic de l'atteinte chez un enfant. En effet, dans une famille où plusieurs enfants ont été déjà atteints au même âge, si un autre vient à dépasser cet âge sans pré-

senter de troubles, il y a de grandes chances pour qu'il reste indemne, et ces chances augmentent avec le temps qui s'écoule.

Quant aux caractères de l'hérédité dans la maladie de Friedreich, ils semblent bien être ceux de l'hérédité similaire que l'on retrouve dans les autres maladies familiales. M. Apert, dans un article du *Journal Médical Français*, les définit ainsi :

1° Ces affections frappent habituellement de nombreux sujets d'une même famille à la même génération, et se répètent dans les générations successives.

2° Elles affectent, dans une même famille, une forme symptomatique et une évolution presque identique chez chacun des sujets atteints, débutant presque au même âge chez tous les enfants d'une même génération.

3° Elles apparaissent chez ces sujets comme la conséquence d'une tare originelle du germe, devenant manifeste par le seul fait du développement, et le plus souvent indépendamment de toute influence extérieure, d'une affection acquise, ou d'un accident de la vie intra-utérine.

Bien qu'on ait signalé parfois l'existence d'une hérédité dissemblable dans la maladie de Friedreich, nous constatons que pour la grande majorité des cas rapportés, c'est cette hérédité similaire qui est en jeu. Elle peut apparaître, d'ailleurs, sous des modalités diverses. L'hérédité similaire directe est celle que l'on rencontre le plus rarement ; probablement,

comme nous le disions plus haut, parce que la condition nécessaire pour qu'elle se manifeste — existence de descendants directs d'un individu atteint — est rarement réalisée. On a plus souvent affaire à une hérédité atavique ; dans ce cas, des parents sains en apparence, mais issus d'individus dont un au moins était atteint, engendrent des enfants chez qui la maladie se développe. Enfin, la modalité la plus fréquente est l'hérédité collatérale : la maladie apparaît alors, dans une génération seulement, chez des individus généralement frères et sœurs, parfois cousins germains, ayant par conséquent des ascendants communs, mais chez qui on ne relève pas de trace de la maladie. On peut encore, cependant, parler d'hérédité dans ce cas, car il fallait que l'un des ascendants indemnes, sinon plusieurs, eût en lui la possibilité de transmettre l'affection, ou, si l'on préfère, ce qui est nécessaire à son développement. Comment expliquer autrement son apparition chez les descendants suivant les règles énoncées plus haut (cas multiples, début au même âge, absence de cause exogène), absolument comme lorsqu'il y a hérédité directe ou atavique ?

Si l'on cherche à préciser davantage les conditions de cette hérédité, on est amené à voir si les lois de Mendel peuvent s'y appliquer. Il serait en effet d'un très grand intérêt de savoir si les règles qui président à la transmission des caractères normaux envisagés par Mendel, valent également pour les caractères anormaux que sont les maladies fami-

liales. Les notions de dominance ou de récessivité (pour la maladie de Friedreich qui nous occupe) permettraient un pronostic très précis de l'apparition de la maladie dans une famille, et partant une prophylaxie très utile. Si la maladie de Friedreich est un caractère morbide du type dominant, les sujets atteints (dans une famille, le plus grand nombre), pourront engendrer une majorité de sujets malades, pour un petit nombre de sujets sains ; les sujets indemnes, par contre, n'engendreront plus que des sujets également indemnes. On voit donc que dans ce cas, en interdisant simplement la procréation aux sujets atteints, en laissant les autres libres, on obtiendra l'extinction de la maladie dans les générations suivantes. Mais si la maladie constitue un caractère morbide du type récessif, les sujets atteints seront en minorité et transmettront invariablement la maladie. Quant aux sujets sains, ils engendreront une majorité de sujets sains et, dans une proportion plus faible, des sujets atteints, sans qu'il soit possible de prévoir lesquels. Dans ce cas, même en ne permettant qu'aux sujets sains de procréer, on ne sera pas certain de voir la maladie disparaître des générations suivantes ; elle y reparaîtra même à coup sûr, bien qu'assez rarement il est vrai ; on ne pourra pas dire, comme dans l'hypothèse précédente, à un membre de la famille non atteint : « Vous pouvez vous marier ; vos enfants ne présenteront pas d'ataxie héréditaire ».

La question n'a pu encore être tranchée défini-

tivement ; les difficultés que l'on rencontre à la résoudre sont multiples : tout d'abord il faut observer plusieurs générations, or les générations d'hommes ne se succèdent pas avec la rapidité et celles de souris ou de cobayes ; en outre, les familles ne comptent pas toujours un nombre de représentants suffisamment grand pour qu'on puisse établir des statistiques de quelque valeur, comme on peut le faire pour des espèces animales ou végétales dont les individus se reproduisent à un grand nombre d'exemplaires à chaque génération. Le sexe, en outre, qui n'intervient pas dans les extériences faites par Mendel sur les plantes, a peut-être une action légèrement modificatrice de ces lois chez les animaux.

Cependant, les lois de Mendel paraissent bien s'appliquer, dans leurs grandes lignes, aux maladies familiales. Mais s'il est établi que certaines d'entre elles, la chorée de Huntington, l'hérédo-ataxie cérébelleuse, la névrite hypertrophique familiale, se transmettent comme un caractère dominant, cela ne l'est pas aussi sûrement pour la maladie de Friedreich. Bien avant que fussent connues les lois de Mendel, les études de Soca, qui considérait que dans une famille, la plupart des membres étaient atteints, semblaient établir le caractère dominant de l'affection. Les recherches de M. Crouzon l'ont amené, écrit-il, « à des conclusions qui, sans être formelles, semblent également établir cette notion de dominance ». Pour d'autres, cependant, comme Pros-

pero Mino, l'affection se transmettrait au contraire suivant un mode récessif, façon de voir qui expliquerait qu'il existe des cas isolés et que la maladie saute parfois une génération. L'autre hypothèse, par contre, s'accorderait avec le fait que l'on rencontre si fréquemment : une majorité de personnes malades dans une même famille.

Il est donc impossible de rien affirmer à ce sujet. Cependant, l'opinion de Prospero Mino semble assez séduisante parce qu'elle explique l'hérédité atavique de la maladie, par transmission des individus sains, et l'apparition de cas solitaires. Autrement, il faut bien admettre que dans certains cas, la maladie de Friedreich n'apparaît pas comme héréditaire, et dès lors, il faut lui chercher d'autres causes que l'hérédité.

A cet égard, des hypothèses basées sur des constatations cliniques, furent émises à différentes reprises.

Tout d'abord, rappelons que même dans les cas les plus typiquement héréditaires, et où l'hérédité est reconnue comme la cause de l'affection, on a souvent invoqué l'action de causes adjuvantes, qui provoquent l'apparition de la maladie, ou sont susceptibles d'aggraver son évolution dans des proportions variables. Dans de nombreux cas, on a relevé des coïncidences frappantes entre l'évolution banale d'infections communes de l'enfance et le début de la maladie de Friedreich. James Taylor l'a vu se révéler après une diphtérie, Segré après

une rougeole (dans ce dernier cas, il ne paraissait pas y avoir d'hérédité). Des traumatismes, également, ont paru être à l'origine de son développement (Laignel-Lavastine et Noguès, Souques). Dans l'observation que nous citons, nous relevons dans les antécédents de la malade, deux chutes sur la région lombaire, avant le début apparent de la maladie. Nous disons apparent, car on peut se demander si ces chutes ne furent pas favorisées par un état de déséquilibre commençant, encore insuffisamment marqué pour troubler les mouvements habituels et attirer ainsi l'attention, mais capable de gêner la malade dans l'accomplissement d'actes plus compliqués (escalade d'une échelle, comme ce fut le cas). Quoi qu'il en soit de ces hypothèses, elles en sont pas contraires à la notion de l'hérédité dans la maladie de Friedreich. D'autres cas ont été rapportés où ce caractère héréditaire semblait faire complètement défaut, mais où, par contre, on relevait chez les ascendants une infection ou une intoxication chroniques susceptibles d'agir sur l'œuf *in utero* et de produire ainsi la maladie de l'individu engendré, comme la syphilis par exemple.

Avant de poursuivre, notons qu'il ne s'agit pas là d'hérédité au sens où on l'entend lorsqu'on parle des maladies familiales héréditaires. M. Apert, dans un article consacré à l'hérédité en Pathologie (*Journal Médical Français*, 1926, p. 335), oppose même ce qu'il appelle l'hérédité vraie à ce qu'il nomme, d'un terme emprunté à Forel, la blastophthorie, ou

gâtage du germe. C'est ainsi que « l'hérédo-syphilis, écrit-il, n'est pas due à une hérédité vraie. Dans ses formes virulentes, elle est due à une contagion intra-utérine, à la pénétration à travers le placenta fœtal des tréponèmes de la mère. Dans ses formes dystrophiques elles-mêmes, elle est due à l'altération du germe, du fait de la modification apportée à l'organisme par le virus syphilitique. » Dans l'alcoolisme, le gâtage du germe, qui cause le chétivisme des enfants, s'explique par les lésions testiculaires que détermine l'éthyle. Si les descendants d'alcooliques cessent de boire, si les hérédo-syphilitiques sont convenablement traités, chez leurs enfants et petits-enfants, les stigmates de l'alcoolisme ou de la syphilis s'atténueront pour finir par disparaître : dès que la cause morbide cesse d'agir, ils reviennent au type primitif de leurs ancêtres, dont ils s'écartaient sous l'influence de cette cause. C'est l'hérédité vraie qui les y ramène ; il y a entre la blastophthorie, souvent qualifiée d'hérédité, et l'hérédité vraie, une opposition flagrante : l'action de celle-ci « est permanente et persistante à travers les générations, tandis que la blastophthorie n'a qu'un effet temporaire qui disparaît quand cesse d'agir la cause particulière de la modification du type. »

Pourtant il peut apparaître de loin en loin dans les familles, des modifications du type normal, qui sont immédiatement transmissibles, et font définitivement partie du patrimoine légué par les ascendants aux descendants; c'est ce que l'on appelle des

mutations. Les maladies transmises suivant les lois de Mendel leur sont comparables dans leur domaine. Or, il a bien fallu qu'intervienne une cause quelconque pour produire le premier cas en date, et il faut bien admettre que parfois les modifications acquises deviennent héréditaires. Le processus blastophthorique est alors permanent, et les générations successives s'en trouvent indéfiniment modifiées.

En présence, donc, de plusieurs cas de maladie de Friedreich où l'hérédité ne semblait jouer aucun rôle, certains auteurs ont pensé qu'à côté de la maladie familiale typique, on pouvait rencontrer des cas où le syndrome de Friedreich se trouve réalisé, non plus sous l'influence de l'hérédité, mais par suite de l'action sur le produit de la conception d'intoxications ou infections chroniques des parents. G. Bouché, dans sa *Contribution à l'étiologie de la Maladie de Friedreich* pensait que l'affection, due à un arrêt de développement des cordons postérieurs de la moelle, relève :

1° Dans des cas très rares, d'une hérédité similaire directe ou plus fréquemment collatérale ;

2° Le plus souvent, d'une hérédité de dégénérescence moins définie atteignant des familles plus ou moins dégénérées, cette dégénérescence paraissant avoir deux sources : pour certaines familles, il s'agit d'un terrain névropathique dont les facteurs causaux lointains échappent aux enquêtes ; pour les autres, cette dégénérescence a des causes plus accessi-

bles, et l'on retrouve chez elle l'influence d'intoxications exercées sur les produits pendant la conception et la grossesse, particulièrement l'intoxication alcoolique et les hérédo-intoxications paratuberculeuse et parasyphilitique.

Tedeschi a soutenu que l'ataxie héréditaire était d'origine tuberculeuse et qu'elle affectait avec cette infection des rapports comparables à ceux du tabès avec la syphilis. Parmi les nombreux cas de maladie de Friedreich cités dans la *Revue Neurologique* de ces vingt dernières années, nous n'avons pas relevé que les observateurs aient déclaré avoir remarqué l'origine tuberculeuse possible de l'affection. C'est une opinion qui semble avoir été abandonnée.

Plus souvent, on note l'alcoolisme chez un ou plusieurs ascendants des sujets atteints. Par exemple, dans une thèse (de Saquet) consacrée aux troubles mentaux dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse et la maladie de Friedreich, dans quatre observations sur six ou sept de maladie de Friedreich proprement dite, l'éthylisme du père est signalé ; l'auteur n'établit pas, d'ailleurs, de relation de cause à effet. Le père de la malade que nous avons observée, est un éthylique avoué, et il est probable qu'on pourrait trouver de nombreux exemples semblables ; mais on ne voit pas pourquoi, nous semble-t-il, l'alcoolisme qui est si fréquent, et qui engendre des troubles si divers chez les enfants de buveurs, produirait de temps à autre un syndrome si précis et si défini ; il

faut bien invoquer une prédisposition, congénitale ou mieux héréditaire, à le voir se développer ; son rôle est alors réduit à celui de cause favorisante de l'apparition d'un mal héréditaire.

La syphilis, relevée parfois chez les parents, ou même apparente chez les enfants atteints d'ataxie héréditaire, a été invoquée également comme cause possible dans un certain nombre de cas. Bayet, dans le *Journal de Neurologie* de 1902, communique l'observation d'une famille où le père et la mère ne présentent pas de stigmates de syphilis, mais où il relève les faits suivants : au cours d'un premier mariage, la mère a une grossesse normale et une fausse couche ; au cours d'une seconde union, elle eut cinq enfants, puis fit cinq fausses couches. Chez tous les enfants du deuxième mariage, on trouve des signes de maladie de Friedreich. L'aîné présente un tableau complet ; mais tous les autres ont des signes plus ou moins nombreux : scoliose, pied-bots, troubles de l'équilibre, abolition des réflexes tendineux, mais conservation des réflexes à la lumière. Or, ils présentent en outre des anomalies du développement et des signes d'hérédo-syphilis (cicatrices aux commissures labiales, cicatrices de lésions ulcéreuses syphilitiques aux membres inférieurs, opacités cornéennes, gommes en évolution guéries par l'iodure de potassium chez deux d'entre eux). Gianelli et Lévi, au congrès italien de Neurologie de Naples (8 avril 1908), citent parmi de nombreux cas de maladie de Friedreich, celui d'une femme qui en était atteinte

depuis longtemps, morte à 24 ans, chez qui l'autopsie fit découvrir une méningo-encéphalite diffuse, avec pachyméningite spinale postérieure d'origine hérédo-syphilitique.

MM. Claude et Rouillard exposent en mai 1913 à la *Société de Neurologie*, un cas de syphilis cérébro-spinale avec symptômes ataxo-cérébelleux du type Friedreich. Il s'agissait d'un jeune homme de 28 ans, dont le père était mort dans un asile, qui présentait depuis six ou sept ans des troubles de la marche, des déformations (pieds creux, cipho-scoliose avec ensellure lombaire), du tremblement, du nystagmus comme dans la maladie de Friedreich, mais dont la dysarthrie rappelle celle de la paralysie générale, et dont l'intelligence s'est progressivement affaiblie ; le Wasserman est positif dans le liquide céphalo-rachidien, partiellement positif dans le sérum ; il y a lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Il n'y a pas de signes d'hérédo-syphilis ; le malade nie toute syphilis acquise et ne présente pas de stigmates d'accidents. Les auteurs concluent qu'il s'agit là d'une maladie dystrophique du système nerveux, dominée par l'hérédo-syphilis à localisation diffuse, mais cliniquement superposable au syndrome de Friedreich, et, rappelant les observations de Bayet et Gianelli, l'opinion de Bouché et celle d'Oppenheim, déclarent que « le syndrome de Friedreich ne doit, peut-être, être regardé que comme un état dystrophique du système nerveux, provoqué par des causes multiples parmi lesquelles

l'hérédo-syphilis intervient, soit par la transmission du virus, soit par la débilité fonctionnelle qu'elle confère dès l'origine au système nerveux. »

En 1925, à la *Société de Neurologie*, MM. Barré et Metzger présentent un cas de maladie de Friedreich où ils ne décèlent pas d'hérédo-intoxication ou infection ; mais ils constatent que le malade, âgé de 14 ans, est le quatrième de six enfants, dont le plus âgé a 17 ans, et qu'il est le seul atteint ; ils concluent que la maladie n'est pas familiale ; et se demandent, eux aussi, si on ne pourrait pas admettre qu'auprès de la maladie de Friedreich classique, il y ait des syndromes semblables, d'origine toxique et infectieuse, qui pourraient ainsi frapper un seul enfant. La malade qu'il nous a été donné d'observer est une enfant dont le frère et la sœur un peu plus âgés sont indemnes, dans la famille de laquelle il n'y a jamais eu de cas semblables d'après les renseignements fournis, donc chez qui la maladie n'apparaît pas comme héréditaire ; on note en outre une syphilis probable du grand père, et l'éthylisme du père, quoique aucun stigmate n'en puisse être relevé chez la malade. On rencontre donc des cas où le syndrome de Friedreich ne paraît pas être la maladie héréditaire habituellement décrite, soit qu'il y ait co-existence du syndrome de Friedreich et d'une hérédo-intoxication ou infection, syphilis principalement, — et l'on ne peut alors s'empêcher d'établir entre les deux une relation de cause à effet, — soit qu'il s'agisse de cas solitaires, et leur isolement semble

alors infirmer la notion de familiarité et d'hérédité caractéristiques de l'infection.

Si, bien qu'elles s'appuient sur les faits assez impressionnants, nous cherchons à critiquer ces hypothèses, nous relèverons donc que :

Dans les cas cités par Bayet la maladie est bien familiale, puisqu'elle atteint à des degrés divers tous les enfants ; les enfants sont indiscutablement des hérédo-syphilitiques ; il ne s'ensuit pas nécessairement que la syphilis soit la cause de la maladie ; on peut être hérédo-syphilitique et devenir tuberculeux ou attraper la fièvre typhoïde ; ces maladies peuvent alors être aggravées par la syphilis mais ne lui doivent pas leur origine ; d'autre part la syphilis de la mère semble bien avoir existé lors du premier mariage, puisqu'elle a fait à ce moment une fausse couche ; or l'enfant vivant qui reste était indemne de la maladie de Friedreich.

Dans le cas cité par MM. Barré et Metzger, où ils ne relèvent pas l'hérédité morbide habituelle, mais au contraire un fait isolé auquel ils supposent une origine toxique ou infectieuse, on peut se demander, s'il s'agit d'une hérédo-intoxication ou infection, pourquoi elle ne frapperait qu'un seul des enfants : de même s'il s'agit d'une infection acquise, à laquelle les autres frères et sœurs devaient être tous aussi exposés. Lorsque les auteurs rapportèrent leur observation à la *Société de Neurologie*, il leur fut en outre répondu par M. Souques que les autres enfants de la famille pouvaient encore fort bien être atteints, le

plus âgé ayant 17 ans, et le malade ayant encore deux frères plus jeunes, et que du reste un seul cas, même lorsqu'il s'agit d'une famille nombreuse, n'infirmait pas la notion d'hérédité. On peut, en effet, toujours penser que ce sont les enfants qui ne sont pas nés et qui auraient pu naître, qui auraient été touchés par le mal.

La même argumentation pourrait être développée à propos de la malade que nous avons observée et, croyons-nous, de tous les cas rapportés, même celui si troublant de MM. Claude et Rouillard. Ces arguments, s'ils nous imposent des réserves vis-à-vis des hypothèses précédentes, sont cependant trop négatifs pour entraîner une conviction contraire. Aussi, allons-nous demander le concours de l'anatomie pathologique pour essayer d'éclairer notre opinion. Nous nous reporterons donc aux récents travaux de MM. Marinesco et Tretiakoff, et sans revenir sur la description des lésions de la maladie de Friedreich que nous avons donnée au chapitre où nous traitons de l'Anatomie pathologique, nous dirons, d'après ces auteurs, les conclusions qu'ils ont tirées de leurs examens pour discuter l'origine toxique ou inflammatoire possible de la maladie. En effet, à côté des lésions parenchymateuses, cantonnées à la substance blanche et à la substance grise, MM. Marinesco et Tretiakoff ont trouvé quelques altérations d'ordre inflammatoire de l'écorce cérébrale et cérébelleuse, avec tendance à envahir la substance blanche : cela pouvait donner à penser que les lésions

inflammatoires étaient la cause des autres altérations. Les deux auteurs objectent que ces lésions inflammatoires se trouvent dans le cerveau et le cervelet, tandis qu'il est bien évident que la maladie de Friedreich a son siège principal dans la moelle, où les lésions inflammatoires font complètement défaut. L'atrophie de la moelle est en rapport direct avec l'âge auquel a débuté la maladie et la durée de celle-ci ; la moelle est en effet plus atrophiée lorsque la maladie a débuté de bonne heure. Le processus pathologique est dû, par conséquent, à un métabolisme défectueux des fibres nerveuses, et non pas à un processus inflammatoire.

C'est pour cette raison que MM. Marinesco et Tretiakoff croient que les altérations de sclérose combinée décrites par tous les auteurs dans la maladie de Friedreich sont des altérations primitives conditionnées par un défaut d'organisation chimique de la myéline et du cylindraxe de certains systèmes de fibres. Sans vouloir exclure l'intervention d'un agent toxique, dont l'existence est encore à démontrer, on doit, si on veut bien tenir compte des lésions qui existent dans la moelle des sujets atteints de maladie de Friedreich, déclarer que l'on se trouve actuellement capable d'incriminer un agent toxique déterminé. Rappelant ce fait que MM. Pierre Marie et Thiers dans un cas, et MM. Barjon et Cade dans un autre, ont trouvé de la lymphancytose du liquide céphalo-rachidien, les deux anatomo-pathologistes pensent qu'elle peut être expliquée de la même ma-

nière que les lésions inflammatoires qu'eux-mêmes ont constatées, par une simple coïncidence. La conviction qu'ils retirent de nombreux examens approfondis, est que la maladie est bien d'origine endogène et héréditaire, et que l'obscurité la plus profonde règne sur le mécanisme qui préside au processus pathologique de Friedreich, comme dans le cas de toutes les maladies héréditaires de la moelle. Les deux auteurs affirment d'ailleurs que les processus sont différents pour les diverses maladies familiales, et pensent en outre que bientôt, par l'histologie fine, il sera possible de distinguer les maladies endogènes de la moelle des maladies exogènes.

En somme, l'anatomie pathologique permet dès maintenant de distinguer la maladie de Friedreich de l'infection parasyphilitique qui constitue le tabès, et qui est une maladie inflammatoire dont le point de départ se trouve dans la paroi des vaisseaux où l'on trouve une mononucliose abondante et des cellules plasmatiques, alors que rien de semblable n'est décelable dans la maladie endogène qui nous occupe. Voilà une affirmation fort nette, qui n'est pas en faveur de l'origine syphilitique de la maladie de Friedreich. Dans un cas où Lévi et Gianelli constatèrent des lésions nettement imputables à l'hérédo-syphilis, on peut donc penser que les deux maladies co-existaient, et que si elles avaient pu réagir l'une sur l'autre, l'une ne pouvait être cause de l'autre, puisque dans la plupart des cas elle manque. Dans la sclérose latérale amyotrophique, la réaction

inflammatoire manque, mais les fibres des cordons latéraux offrent un processus pathologique qui ressemble à celui de la dégénérescence secondaire, alors que dans la maladie de Friedreich il est nettement différent, qu'il y a atrophie simple progressive des collatérales qui gagnent les fibres des racines postérieures et que dans « la digestion des produits de désintégration de la myéline et du cylindraxe, il n'y a d'intervention ni de phagocytes ni de macrophages. »

D'ailleurs, plus récemment encore, des travaux de Marinesco ont apporté une contribution nouvelle à l'interprétation de ces lésions de la maladie de Friedreich qui seraient dues à des troubles de ferments intracellulaires. En résumé, au point de vue de l'anatomie pathologique, les lésions d'atrophie progressive de la maladie de Friedreich sont bien primitives par leur aspect, et rien ne permet de déceler l'action d'un agent toxique ou infectieux ; la maladie de Friedreich est une maladie endogène.

La maladie de Friedreich apparaît donc comme un syndrome à qui la clinique et l'anatomie pathologique ne peuvent faire attribuer de façon certaine d'autres causes que l'hérédité dans la plupart des cas. Cependant, dans un nombre plus restreint de cas, cette notion d'hérédité manque, et l'on est tenté de chercher à l'affection une autre origine; on constate alors plus ou moins nettement chez le malade l'existence d'une hérédo-intoxication ou infection, et l'on suppose entre celles-ci et la maladie des relations de

cause à effet. D'où l'hypothèse émise par quelques auteurs que certains cas de maladie de Friedreich auraient une origine non pas héréditaire, mais toxique ou infectieuse. Nous avons essayé d'exposer les arguments qui venaient à l'appui de cette hypothèse, et aussi de les critiquer. Il ne nous appartient certes pas de trancher la question, et nous laisserons ce soin à plus compétent que nous. Néanmoins, revenant sur les objections précédemment formulées, nous retiendrons que :

1° On peut expliquer l'isolement d'un cas d'une maladie héréditaire et familiale, tout en considérant l'hérédité comme la cause de l'affection. La maladie peut se comporter comme un caractère récessif, ou on peut toujours penser que ce sont les enfants qui ne sont pas nés, mais qui auraient pu naître, qui auraient présenté la maladie.

2° Lorsqu'on découvre en même temps que la maladie, une hérédo-intoxication ou infection, on peut penser qu'elles co-existent simplement, et que, si elles peuvent réagir l'une sur l'autre, il n'est pas démontré que celles-ci soient la cause de celle-là.

3° L'examen anatomo-pathologique des lésions ne permet pas de les considérer, étant donné leur aspect, comme résultant d'une intoxication ou d'une infection.

En conséquence, l'origine toxique ou infectieuse du syndrome de Friedreich, si elle est possible, ne nous paraît pas avoir été jusqu'à présent suffisam-

ment démontrée. Son origine héréditaire, au contraire, qui n'est d'ailleurs pas contestée pour la majorité des cas, pourra peut-être même être prouvée, pour ceux où elle semble faire défaut, lorsque les lois de l'hérédité, encore mal connues pour l'espèce humaine, auront été précisées davantage.

VII

TRAITEMENT

De tout ce qui précède, il résulte que l'on se trouve dans l'impossibilité d'instituer un traitement efficace de la maladie de Friedreich. Nous n'avons pas relevé que le traitement antisyphilitique ait jamais donné de résultats. Tout ce que l'on peut espérer, c'est ralentir l'évolution, ou même l'enrayer pendant un certain temps par l'emploi de l'électrothérapie et de la gymnastique. La radiothérapie et les rayons ultra-violets donneraient quelques résultats.

CONCLUSIONS

I. — La maladie de Friedreich est une maladie bien définie et bien caractérisée, qui rentre dans le groupe des maladies familiales et héréditaires.

II. — C'est une distrophie des cordons postérieurs et de la partie postérieure des cordons latéraux de la moelle.

III. — Elle reconnaît comme cause l'hérédité.

IV. — Dans les cas où celle-ci paraît faire défaut, il n'a été démontré ni par la clinique ni moins encore par l'anatomie pathologique que d'autres influences morbides pouvaient en être la cause directe ; mais il est possible qu'elles aient très souvent le rôle de causes provocantes de l'apparition ou de l'aggravation de la maladie.

V. — Il est permis de penser qu'à l'origine des premiers cas qui apparaissent dans une lignée, se trouvent les causes habituelles des distrophies, particulièrement la syphilis.

Vu le Doyen,
ROGER.

Vu le Président,
NOBECOURT.

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Apert. — L'hérédité en pathologie. (Journal Médical Français, 1926.)

Barré et Metzger. — Un cas non héréditaire de maladie de Friedreich. (Revue de Neurologie, 1925.)

Bouché. — Mémoire sur l'étiologie de la maladie de Friedreich. (Revue de Neurologie, 1906.)

Bayet. — Maladie de Friedreich chez cinq hérédo-syphilitiques d'une même famille. (Journal de Neurologie, 1902.)

Claude et Rouillard. — Syphilis cérébro-spinale, avec symptômes ataxo-cérébelleux du type Friedreich. (Revue de Neurologie, 1913.)

Crouzon. — La maladie de Friedreich. (Les maladies nerveuses. Tome II, Traité de pathologie de Sergent.)

Crouzon. — L'hérédité et les maladies nerveuses. (Journal médical Français, 1926.)

Gianelli et Levi. — Lésions d'hérédo-syphilis à l'autopsie d'un cas de maladie de Friedreich. (Revue de Neurologie, 1908.)

Marinesco et Tetiakoff. — Mémoire sur l'anatomie pathologique de la maladie de Friedreich. (Revue de Neurologie, 1920.)

Pierre Marie et Thiers. — Quatre cas de maladie de Friedreich avec W. négatif. (Revue de Neurologie, 1912.)

Saquet. — Thèse de Paris (1919).

Segré. — Un cas non héréditaire de maladie de Friedreich, consécutif à la rougeole. (Revue de Neurologie, 1908.)

Soca.— Thèse de Paris, 1888.

Winkelmann et John Eckel. — (Archives of Neurology and Psychiatry, janvier 1925.)